Untersuchungen zur Frage des Einflusses von Natriumcyanid auf Membraneigenschaften erregbarer Zellen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

Rosmarie Flory-Sauter
aus
Alt-Böddeken

Bonn 1976

Untersuchungen zur Frage des Einflusses von Natriumcyanid auf Membraneigenschaften erregbarer Zellen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

Rosmarie Flory-Sauter
aus
Alt-Böddeken

Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. K. Karzel
2. Gutachter: Professor Dr. med. H. Stoeckel

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn
(Direktor: Professor Dr. med. R. Domenjoz)

Dissertationsdruck Ing. H.O. Hövelborn, 5216 Niederkassel-Mondorf, Provinzialstraße 25
Telefon Bonn 46 27 13

Meinen lieben Eltern

in

Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523702_0055

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung und Problemstellung	6
Methode	9
Material	9
Präparation	9
Registriertechnik	9
Auswertung	11
Lösungen	11
Ergebnisse	12
Diskussion	27
Zusammenfassung	31
Literaturverzeichnis	34
Lebenslauf	38

Einleitung und Problemstellung

Blausäurevergiftungen haben in den letzten Jahren eher zu- als abgenommen, da cyanhaltige Verbindungen weite industrielle Verwendung finden, z. B. beim Galvanisieren oder Härten von Metallen und in der Photographie (Moeschlin 1964). Ferner spielt Cyanwasserstoff eine bedeutende Rolle in der Schädlingsbekämpfung (Klimmer 1971).

In der Natur kommt Blausäure in zahlreichen Samen, vor allem in Kernen gewisser Prunusarten vor, und zwar als Glykosid, das durch Fermentkontakt langsam das Gift abspaltet. Die tödliche Dosis bei oraler Aufnahme liegt etwa bei 1 mg/kg Körpergewicht (Wirth et al. 1967). Außer auf diesem Weg vermag Cyanwasserstoff noch über die Atemwege und die Haut in den Organismus einzudringen (Teleky 1955).

Seit der Entdeckung der Cytochromoxydase durch Warburg (1931) begnügte man sich zunächst mit der biochemischen Feststellung, daß Blausäure die Atmung lebender Zellen dadurch hemmt, daß sie stabile Komplexe mit Eisen bildet und dieses somit aus dem Oxydationsprozess ausschaltet (Leuthardt 1963). Diesem Vorgang entsprechend verläuft das klinische Bild einer Cyanidvergiftung bei genügend hoher Dosis über eine akute Anoxie zum Atemstillstand.

In jüngster Zeit ließen sich mit Hilfe der Elektronenmikroskopie im Zentralnervensystem nach Blausäurevergiftung degenerative Veränderungen nachweisen, deren Ursache aber noch unklar ist (Hirano et al. 1967).

Neben den Einwirkungen auf das Atemzentrum scheinen bei der CN-Vergiftung herztoxische Effekte eine wichtige Rolle zu spielen. Auf derartige CN-Wirkungen hat erstmalig vermutlich Wexler (1947) hingewiesen, und Paulet (1955) vertritt die Ansicht, daß die Herztoxizität sogar die wichtigste Teilursache für die Letalwirkung darstellt. An den herztoxischen Effekten

dürften neben zentralnervösen (Heymans 1931; Tauberger 1970) auch periphere Einflüsse beteiligt sein. So haben elektronenmikroskopische Beobachtungen an Herzmuskelzellen cyanidvergifteter Ratten eine Schädigung der Mitochondrien gezeigt (Büchner et al. 1959). Versuche von Tauberger und Karzel (1968) und Karzel und Tauberger (1969) wiesen darauf hin, daß die durch i.v. Gabe von Cyanid hervorgerufenen Kreislauf- und Herzfunktionsstörungen von einer beträchtlichen Hyperkaliämie begleitet werden und daß zwischen beiden Prozessen offenbar ein ursächlicher Zusammenhang besteht. Weitere Untersuchungen ergaben, daß der durch die cyanidbedingte Hyperkaliämie bereits reduzierte Kaliumkonzentrationsgradient durch einen Kaliumverlust aus den Herzmuskelzellen weiter verkleinert wird (Karzel et al. 1974). Aus diesem Befund wurde ferner gefolgert, daß die unter Cyanid vermehrt im Blut auftretenden K^+-Ionen zumindest teilweise der Herzmuskulatur entstammen. Ein Absinken der Kaliumkonzentration der Skelettmuskulatur wurde dagegen nicht beobachtet. Ebenso zeigten die Fermentaktivitäten der Lactat-Dehydrogenase, Creatinphosphokinase und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase im Serum unter Cyanideinwirkung keine signifikante Veränderung (Tauberger et al. 1974).

Die vorliegende Arbeit soll zur Klärung der Frage beitragen, ob an den cyanidbedingten Herzfunktionsstörungen neben Veränderungen der intra- bzw. extracellulären Elektrolytkonzentration direkte Einflüsse auf die elektrischen Membraneigenschaften beteiligt sind. Als Versuchsobjekt wurden Kaltblüterskelettmuskeln gewählt, weil diese im Gegensatz zum Säugetiermuskel ihre normale Elektrolytzusammensetzung unter anaeroben Bedingungen wesentlich besser aufrechtzuerhalten vermögen (Lit. s. Ussing 1960). Dementsprechend wird der Elektrolytgehalt des ruhenden Froschskelettmuskels durch Stoffwechselinhibitoren (wie NaCN) kaum beeinflußt. Aus diesem Grunde wurde der Sartoriusmuskel des Frosches als besonders günstiges Objekt zum Nachweis direkter vom Elektrolytgehalt der Zelle

unabhängiger Cyanidwirkungen auf die Zellmembran angesehen. Darüberhinaus sind bisher keine grundlegenden Unterschiede im Stoffwechselverhalten von Kalt- und Warmblütermuskeln bekannt. Es hat sich herausgestellt, daß alle quergestreiften Muskeln trotz gewisser von Fall zu Fall vorhandener physiologischer Unterschiede bezüglich des Feinbaus ihrer Sarkomeren bzw. ihrer Zellmembran im wesentlichen übereinstimmen, sei es die unwillkürliche Herzmuskulatur, sei es die willkürliche Muskulatur von Wirbeltieren (Wurmbach 197o), so daß unter gewissen Vorbehalten Rückschlüsse von der Skelett- auf die Herzmuskulatur erlaubt sein dürften.

Als Kenngröße für potentielle Einwirkungen auf die Membraneigenschaften erregbarer Zellen wurde das Membranruhepotential gewählt. Das Membranruhepotential ist nach der Ionentheorie (Hodgkin u. Huxley) wesentlich von den Ionengradienten zwischen Zellinnerem und Extrazellulärraum und von den Permeabilitätseigenschaften der Zellmembran abhängig. Pharmakabedingte Veränderungen des Ruhepotentials würden bei unveränderten Elektrolytkonzentrationen und konstanten Außenbedingungen daher vor allem einen Hinweis auf Veränderungen der Membranpermeabilität liefern.

Methode

Material: Für die Versuche wurden männliche und weibliche Rana temporaria verwandt. Das Gewicht der Frösche, die aus dem österreichischen Donauraum stammten, betrug 2o - 3o g. Bis zu den Versuchen wurden die Tiere ohne Futter im Kühlschrank bei + 5°C gehalten, jedoch nicht länger als sechs Wochen.

Präparation: Nach der Dekapitation und der Zerstörung des Rückenmarks wurden beide Sartoriusmuskeln, ohne sie zu verletzen, mit der Ansatzsehne herauspräpariert. Der Beckengürtel wurde mit einer Rasierklinge an der Symphysenfuge durchtrennt, so daß beide Muskeln sich noch vollständig und unverletzt am Knochen befanden; auf diese Weise konnten die Präparate am Knochen fixiert werden, ohne daß die Muskelfasern beeinträchtigt wurden. Um den distalen sehnigen Ansatz wurde ein Baumwollfaden gebunden, um an diesem Ende eine Befestigung zu ermöglichen. Die Präparation erfolgte in Ringer-Tasaki-Lösung mit einer Temperatur von 1o°C - 12°C. Die zwei von einem Tier stammenden Muskeln wurden mit Plexiglasklammern am distalen Sehnenende und am proximalen Ansatz an der Knochenspange am Boden zweier getrennter Badgefäße fixiert. Diese Badgefäße mit einem Fassungsvermögen von 2o ml befanden sich in einem Wasserbad, das die Temperatur der Ringerlösung in den zwei kleinen Gefäßen auf durchschnittlich 14°C hielt.

Registriertechnik: Die Messung der Membranpotentiale erfolgte mit intracellulären Mikroelektroden, die manuell in einer Gas-O_2-Mikroflamme aus Pyrexglas ausgezogen und mit 3 mol KCl-Lösung gefüllt worden waren (Ling u. Gerard 1949). Für die Messungen wurden nur Elektroden verwandt, deren Widerstände im Bereich von 5 - 3o MOhm lagen und deren mechanische Eigenschaften, besonders ihr gutes Penetrationsvermögen, in Vorversuchen an Froschmuskeln geprüft worden waren. Fast immer war es möglich, die Versuche einer Versuchsreihe mit einer

Elektrode durchzuführen, womit eine Beeinflussung der Ergebnisse durch unterschiedliche Elektrodeneigenschaften ausgeschaltet werden konnte. Das Registriersystem entspricht im wesentlichen dem von Nastuk und Hodgkin (195o) angegebenen Versuchsaufbau. Die intracelluläre Registrierelektrode und die indifferente Silber-Silberchlorid-Badelektrode, die über eine Ringer-Agar-Brücke mit der Badflüssigkeit verbunden war, stand über eine Kathodenfolgerstufe und einen Gleichstromverstärker mit einem Kathodenstrahloszillographen in Verbindung. Die Membranpotentiale wurden auf dem Schirm des Oszillographen als Potentialsprung des Leuchtstrahles dargestellt und mit Hilfe eines Eichgerätes (Toleranz ± o,5 %) auf 1 mV genau gemessen. Als zusätzliche Kontrolle diente ein Lautsprecher, der den Potentialsprung beim Einstich der Elektrode als Tonänderung wiedergab. Außerdem erlaubte der Ablauf des Tonfrequenzanstiegs eine Aussage über das fehlerfreie Eindringen der Elektrode in die Zelle. Die Ruhepotentialbestimmung erfolgte an den Fasern der inneren Oberfläche im Bereich der proximalen Muskelhälfte. Hierzu wurde die an einem Mikromanipulator befestigte Elektrode unter mikroskopischer Beobachtung (binokulares Präpariermikroskop, Vergrößerung 5o - 7ofach) über die Oberfläche einer Muskelfaser gebracht und dann in die Zelle eingestochen. Bei fehlerfreiem Eindringen der Elektrode kam es zu einem plötzlichen sehr rasch ablaufenden Potentialsprung, mit dem der Tonfrequenzanstieg parallel lief. Einstiche, bei denen der Wechsel sich langsam vollzog, wurden nicht gewertet. Zur Messung der Membranpotentiale wurde die Elektrode in eine Zelle eingestochen und dann aus der Zelle entfernt, so daß der Strahl auf dem Bildschirm sich wieder mit der Nullinie deckte. Danach wurde mit Hilfe des Eichgerätes der Potentailsprung mit der nachleuchtenden Strahlspur, die beim Einstich der Elektrode in die Zelle entstanden war, zur Deckung gebracht. Bei der Ruhepotentialbestimmung wurde systematisch von einer Kante des Muskels zur anderen Faser um Faser angestochen. Es wurden die

Werte von 2o Fasern innerhalb von 5 - lo min ermittelt.

Bei Versuchen, bei denen die Muskeln elektrisch stimuliert wurden, dienten als Reizelektroden zwei parallel angeordnete Platindrähte von je o,1 mm Durchmesser, die mit einem Mikromanipulator dicht über dem betreffenden Muskel angebracht wurden, so daß eine mechanische Schädigung der Fasern bei der Reizung vermieden wurde. Für die Reizung wurde das Reizgerät Modell Grass S4 verwandt, die Reizisolation wurde mit der Reizisolationseinheit Modell SJU-4B vorgenommen.

Auswertung: In allen Versuchen wurden die Mittelwerte der in halbstündigen Abständen gemessenen Einzelpotentialwerte sowie die mittleren Abweichungen errechnet ($\bar{x} \pm S$). Diese einfache mittlere Abweichung ist in Text und Tabellen angegeben, während in den Abbildungen als Maß der Streuung die zweifache mittlere Abweichung des Mittelwertes ($\bar{x} \pm 2S_{\bar{x}}$) eingezeichnet ist.

Lösungen: Es wurde eine nach Tasaki modifizierte Ringerlösung verwandt. Die Herstellung dieser physiologischen Stammlösung erfolgte aus p.a. Reagentien mit zweifach glasdestilliertem Wasser; sie wies folgende Zusammensetzung auf: NaCl 111,2 mM; KCl 2,68 mM; $CaCl_2$ 1,o5 mM; NaH_2PO_4 o,o8 mM; $NaHCO_3$ 2,38 mM; Glucose 11,11 mM. Der pH-Wert der Lösungen lag zwischen 7,3 und 7,5. Als Prüfstoff wurde NaCN p.a. in Pulverform (Merck, Darmstadt) verwandt, das nicht älter als vier Wochen war und im Exsikkator aufbewahrt wurde. Das Natriumcyanid wurde jedesmal neu abgewogen und der Badflüssigkeit zugesetzt; die Zugabe von 15 mM NaCN zur Stammlösung führte zu einer geringfügigen pH-Wertverschiebung, die mit 1n HCl ausgeglichen wurde.

Ergebnisse

Membranruhepotential von Skelettmuskeln unter physiologischen Bedingungen in vitro.

Bei allen Versuchen diente ein Exemplar der Sartoriusmuskeln jeden Tieres als Kontroll- das andere als Prüforgan.

Messungen aus 12 Versuchen ergaben, daß das Ruhepotential der Kontrollmuskeln über einen Beobachtungszeitraum von 15o min bei Ausschluß störender Faktoren sehr konstant bleibt (s. Tab. 1 a und 1 b). Die Differenz der Mittelwerte der in Tab. 1 a dargestellten Ergebnisse betrug nicht mehr als 1 mV, die mittlere Abweichung der Mittelwerte nicht mehr als o,21 mV. Diese Werte entsprechen in etwa denen zahlreicher anderer Autoren (Nastuk u. Hodgkin 195o, Desmedt 1953, Karzel 1964). Die ebenfalls aus der Literatur bekannte Tatsache, daß die R.P.-Ausgangswerte der von einem Tier stammenden Sartoriuspaarlinge gut übereinstimmen, konnte in den vorliegenden Untersuchungen bestätigt werden. Dies geht unter anderem aus den in Tab. 2 aufgeführten mittleren R.P.-Ausgangswerten der jeweils paarweise zueinander gehörenden Kontroll- und Prüfmuskeln hervor. Beim Vergleich von 12 Muskelpaaren ergaben sich mittlere R.P.-Ausgangswerte von 85,o8 bzw. 85,75 mV ($S_{\bar{x}}$ ± o,46; ± o,42); für die geringe Differenz zwischen diesen beiden Werten ergab sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von P>o,25. Diese Übereinstimmung zwischen den R.P.-Ausgangswerten von Muskelpaarlingen stellt eine gute Voraussetzung für Vergleichsuntersuchungen dar, bei denen jeweils einer der beiden Paarlinge als Kontrolle herangezogen wird.

Membranruhepotential in mV

Versuchsnummer	Ausgangswert	nach 3o min	nach 6o min	nach 9o min	nach 12o min	nach 15o min
1A	87,85 ±o,85	86,45 ±o,88	83,9o ±o,77	83,3o ±o,78	86,6o ±o,86	87,25 ±o,97
2A	86,6o ±o,67	86,4o ±o,89	88,2o ±o,63	84,55 ±o,68	84,6o ±o,53	84,25 ±o,68
3A	88,1o ±o,71	87,3o ±o,5o	87,75 ±o,55	9o,oo ±o,79	88,8o ±o,47	9o,3o ±o,49
4A	83,85 ±o,73	86,15 ±o,76	86,8o ±o,77	89,25 ±o,73	85,6o ±o,85	88,oo ±1,o2
5A	83,o5 ±o,58	82,4o ±o,4o	82,7o ±o,55	82,5o ±o,43	82,8o ±o,55	82,65 ±o,45
6A	85,7o ±o,63	83,25 ±o,7o	85,o5 ±o,77	83,15 ±o,55	84,75 ±o,7o	84,oo ±o,73
7A	85,oo ±o,65	83,7o ±o,59	83,6o ±o,57	84,25 ±o,77	82,75 ±o,51	83,9o ±o,83
8A	83,7o ±o,57	83,65 ±o,58	83,7o ±o,61	84,2o ±o,78	83,75 ±o,8o	84,65 ±o,71
9A	84,3o ±o,57	84,25 ±o,62	84,35 ±o,64	84,7o ±o,52	84,35 ±o,52	86,15 ±o,74
1oA	84,35 ±o,58	83,95 ±o,62	83,45 ±o,53	83,o5 ±o,59	83,6o ±o,59	85,15 ±o,7o
11A	83,75 ±o,45	84,85 ±o,66	84,5o ±o,53	84,5o ±o,43	84,35 ±o,59	83,95 ±o,57
12A	85,75 ±o,52	87,75 ±o,61	87,55 ±o,71	89,4o ±o,69	87,85 ±o,7o	9o,45 ±o,71

Tab. 1 a: Membranruhepotential von Froschskelettmuskeln in vitro unter physiologischen Bedingungen ($\bar{x} \pm S\bar{x}$; n = 2o)

	Ausgangs-wert	nach 3o min	nach 6o min	nach 9o min	nach 12o min	nach 15o min
M	85,o8	85,o1	85,13	85,24	84,93	85,89
s ±	2,95	2,97	2,87	2,94	3,1o	3,28
$s_{\bar{x}}$	o,19	o,19	o,19	o,19	o,2o	o,21

Tab. 1 b: Ruhepotentialwerte von Froschskelettmuskeln in vitro in mV unter Angabe der einfachen mittleren Abweichung. M:Mittelwerte der in Tab. 1 a zusammengestellten Ergebnisse.

Einfluß von NaCN auf das Membranruhepotential von Skelettmuskeln.

In der ersten Versuchsserie wurde nach Messung der R.P.-Ausgangswerte von Sartoriuspaaren jeweils einer der Paarlinge mit NaCN behandelt. Es wurden vier Konzentrationen (1 mM, 5mM, 1o mM bzw. 15 mM) angewendet, und zwar wurde die Badflüssigkeit des Prüfmuskels abgesaugt und durch NaCN-haltige Ringer-Tasaki-Lösung ersetzt. Um die Versuchsbedingungen möglichst identisch zu gestalten, wurde die Badflüssigkeit des Kontrollmuskels ebenfalls gewechselt. Eine halbe Stunde nach Wechsel der Badflüssigkeit wurden die Potentiale beider Muskeln erneut bestimmt. Diese Messung wurde viermal in halbstündigen Abständen wiederholt. Anschließend wurde das Cyanid mit Ringer-Tasaki-Lösung ausgewaschen und nach 3o min noch einmal das Ruhepotential ermittelt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tab. 2 sowie in den Abbildungen 1 bis 4 dargestellt. Im gesamten untersuchten Konzentrationsbereich zeigte sich bei den halbstündlichen intracellulär vorgenommenen Messungen während der angegebenen Beobachtungszeit in der Regel keine Wirkung auf das Membranruhepotential der Skelettmuskelzelle des Frosches. Lediglich 3o min nach Applikation von 5 mM NaCN war eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Mittelwerten der Prüf- und Kontrollmuskeln nachweisbar, und zwar lag der R.P.-Mittelwert der NaCN-behandelten Muskeln geringfügig (3,7 mV) höher als der der Kontrollmuskeln. Da in dieser Versuchsreihe jedoch die Ausgangswerte der zusammengehörigen Muskelpaarlinge ausnahmsweise etwas stärker voneinander abwichen, und da im weiteren Versuchsverlauf während der Phase der NaCN-Einwirkung keine signifikanten Differenzen mehr auftraten, während sich nach dem Auswaschen des Prüfstoffes wieder eine signifikante Differenz zu Lasten des Kontrollmuskels ergab, dürfte es sich nicht um einen NaCN-Effekt sondern um eine zufallsbedingte Differenz zwischen den Paarlingen handeln. Für eine derartige Interpretation spricht auch

die Tatsache, daß unter höheren Cyanidkonzentrationen ein ähnlicher Effekt nicht wieder beobachtet werden konnte.

Membranruhepotential in mV

	Ausgangs-wert	nach 3o min	nach 6o min	nach 9o min	nach 12o min	nach 15o min	nach 18o min
		1 ↓				2 ↓	
Kontrolle	87,18 ±o,74	86,72 ±o,76	86,62 ±o,65	85,95 ±o,75	86,67 ±o,62	87,27 ±o,66	86,o5 ±o,52
NaCN 1 mM	86,62 ±o,73	86,8o ±o,62	89,1o ±o,83	86,92 ±o,61	86,28 ±o,68	88,9o ±o,77	87,45 ±o,59
Kontrolle	84,2o ±o,65	83,93 ±o,62	84,85 ±o,7o	84,97 ±o,57	84,38 ±o,7o	84,88 ±o,73	83,97 ±o,69
NaCN 5 mM	85,6o ±o,78	87,63 ±o,77	87,65 ±o,92	87,oo ±o,85	86,o5 ±o,89	87,92 ±o,94	87,92 ±o,81
Kontrolle	84,33 ±o,6o	83,87 ±o,6o	83,88 ±o,61	84,62 ±o,69	83,62 ±o,61	84,9o ±o,76	84,53 ±o,84
NaCN 1o mM	85,o8 ±o,63	85,18 ±o,65	83,83 ±o,55	84,37 ±o,65	83,48 ±o,53	84,45 ±o,62	83,o4 ±o,59
Kontrolle	84,62 ±o,63	85,52 ±o,59	85,17 ±o,7o	85,65 ±o,62	85,27 ±o,52	86,52 ±o,66	87,8o ±o,84
NaCN 15 mM	85,7o ±o,54	84,83 ±o,51	84,9o ±o,62	84,12 ±o,73	85,47 ±o,76	84,57 ±o,67	85,18 ±o,74

Tab. 2: Einfluß von NaCN auf das Membranruhepotential von Froschskelettmuskeln in vitro ($\bar{x} \pm s$; n = 6o); ↓ = Badwechsel (1:NaCN-Zusatz; 2:Auswaschen des Prüfstoffes)

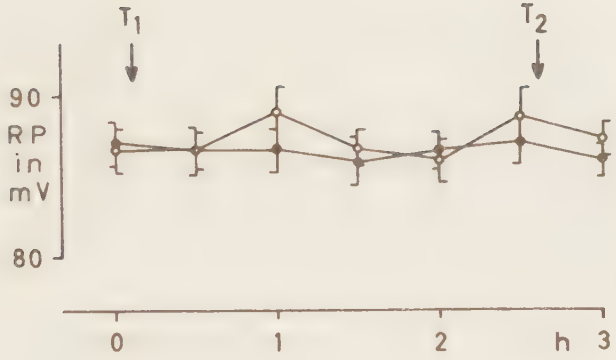

Abb. 1: Einfluß von NaCN (1 mM) auf das Ruhepotential (R.P.; $\bar{x} \pm 2S\bar{x}$) isolierter Skelettmuskeln. ●——● Kontrollmuskel, o——o NaCN- behandelter Muskel. T_1: Zusatz des Prüfstoffes; T_2: Auswaschen des Prüfstoffes.

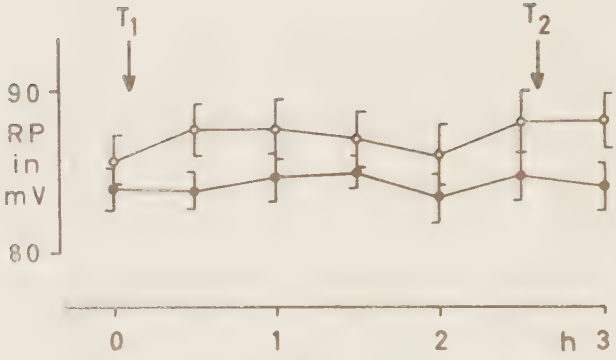

Abb. 2: Einfluß von NaCN (5 mM) auf das Ruhepotential (R.P.; $\bar{x} \pm 2S\bar{x}$) isolierter Skelettmuskeln. Weitere Erklärungen s. Abb. 1.

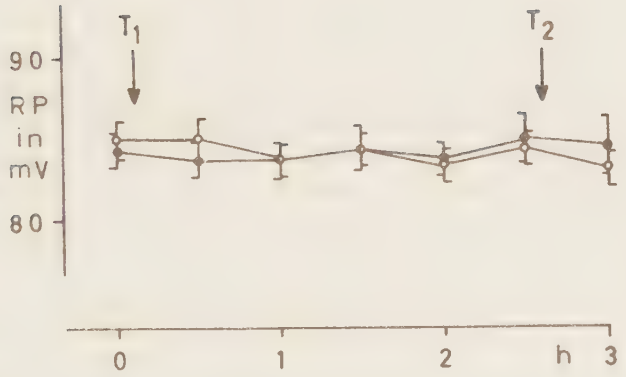

Abb. 3: Einfluß von NaCN (lo mM) auf das Ruhepotential (R.P.; $\bar{x} \pm 2S\bar{x}$) isolierter Skelettmuskeln. Weitere Erklärungen s. Abb. 1!

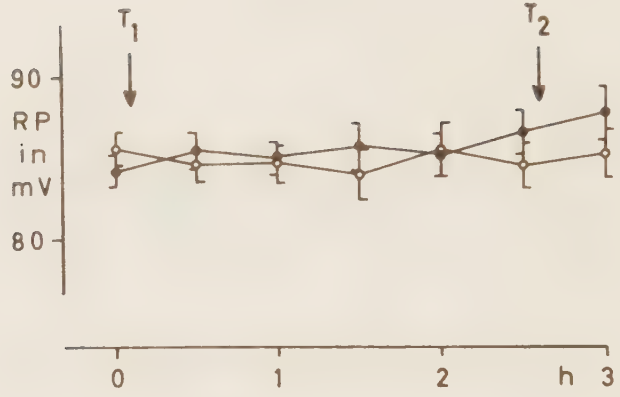

Abb. 4: Einfluß von NaCN (15 mM) auf das Ruhepotential (R.P.; $\bar{x} \pm 2S\bar{x}$) isolierter Skelettmuskeln. Weitere Erklärungen s. Abb. 1.

Einfluß von NaCN auf das Membranruhepotential von Skelettmuskeln bei erhöhter K^+-Außenkonzentration.

Da es bei akuter Cyanidintoxikation zu einer Hyperkaliämie kommen kann (Literatur s. Einleitung) und da es andererseits bekannt ist, daß eine enge Beziehung zwischen der K^+-Außenkonzentration und dem Membranruhepotential von Skelettmuskeln besteht (Ling u. Gerard 1950, Hodgkin 1951, Adrian 1956, Karzel 1964) sollte in einer weiteren Versuchsreihe geprüft werden, ob unter NaCN-Einwirkung die durch eine erhöhte K^+-Außenkonzentration modifizierten Muskelpotentialwerte beeinflußt werden. Zu diesem Zweck wurden zusammengehörige Muskelpaarlinge nach Ermittlung der Potentialausgangswerte unter Normalbedingungen einer Ringer-Tasaki-Lösung mit einer auf das Doppelte erhöhten Kaliumchloridkonzentration (5,36 mM) ausgesetzt. Dem Prüfmuskelbad wurde außerdem NaCN (5 bzw. 10 mM) zugefügt.

Die Ergebnisse dieser Versuchsserie sind in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt. Die Abbildungen lassen das Ausmaß der Abhängigkeit des Membranpotentials von der K^+-Außenkonzentration erkennen. Eine Verdoppelung der Kaliumchloridkonzentration auf 5,36 mM in der Ringer-Tasaki-Lösung führte bei dem Kontrollmuskel ebenso wie bei dem Prüfmuskel zu einer Senkung des Ruhepotentials um durchschnittlich 15 mV. Diese Potentialminderung war zwar bereits 1/2 Stunde nach Veränderung der Badlösung meßbar, erreichte ihr Maximum jedoch erst nach 1 bis 1 1/2 Stunden und bildete sich bei Wiederherstellung der normalen Kaliumchloridkonzentration in der letzten Versuchsphase wieder vollständig zurück. Aus den Kurven ist ersichtlich, daß die Muskeln, die sich während der Präparation und der ersten Potentialmessung in normaler Ringerlösung befanden, eine gewisse Zeit benötigten, um zu einem neuen Gleichgewichtszustand zu gelangen, den sie dann über die gesamte Beobachtungszeit auf-

rechtzuerhalten vermögen. Zugesetzte Cyaniddosen von 5 mM bzw. lo mM nehmen auf das sich neu einstellende Potentialniveau keinen Einfluß. Auch die Wiederherstellung der Membranpotential-ausgangswerte wird, wie Abb. 5 und 6 zeigen, durch die vorausgegangene NaCN-Einwirkung nicht beeinflußt, sondern ist allein von der Normalisierung der K^+-Konzentration der Badflüssigkeit abhängig.

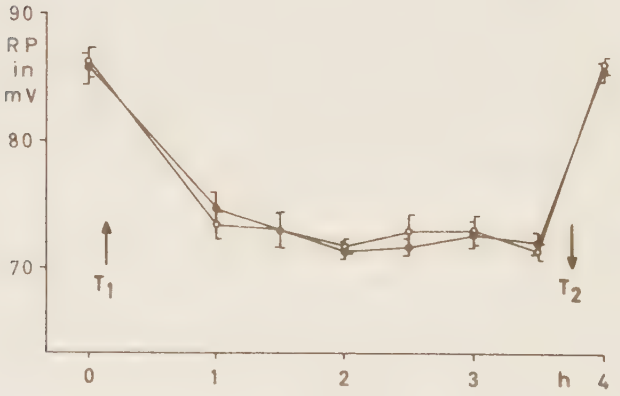

Abb. 5: Einfluß von NaCN (5 mM) auf das durch eine erhöhte K^+-Außenkonzentration (5,36 mM) modifizierte Membranruhepotential (R.P.; $\bar{x} \pm 2S\bar{x}$) der Froschskelettmuskeln. ●———● Kontrollmuskel; o———o NaCN behandelter Muskel. T_1: Erhöhung der K^+-Außenkonzentration (Kontroll- und Prüfmuskel) sowie Zusatz von NaCN (nur Prüfmuskel); T_2: Auswaschen des Prüfstoffes und Wiederherstellung der normalen K^+-Außenkonzentration (2,68 mM).

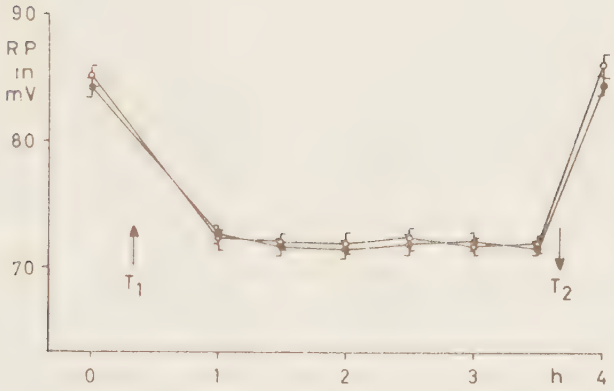

Abb. 6: Einfluß von NaCN (10 mM) auf das durch eine erhöhte K^+-Außenkonzentration (5,36 mM) modifizierte Membranruhepotential (R.P.; $\bar{x} \pm 2S\bar{x}$) der Froschmuskeln. Weitere Erklärungen wie zu Abb. 5.

Einfluß von NaCN auf das Ruhepotential von Skelettmuskeln nach direkter elektrischer Reizung.

Da sich in den vorangegangenen Versuchsserien weder ein Einfluß von NaCN auf das normale Membranpotential von Skelettmuskeln noch auf das durch eine erhöhte K^+-Außenkonzentration modifizierte Potential nachweisen ließ, sollte weiterhin untersucht werden, ob NaCN auf funktionell belastete oder überlastete Muskeln Einwirkungen ausübt. Um eine derartige Belastung zu erzielen, wurden die Muskeln durch direkte elektrische Stimulationen in Kontraktionszustände unterschiedlicher Intensität versetzt. Die direkte elektrische Reizung bzw. die damit einhergehende Kontraktion isolierter Muskeln kann zu Veränderungen der Ruhepotentialwerte entweder als Folge von Membran- bzw. Zellschädigungen, als Folge einer Erschöpfung des Stoffwechsels oder auf Grund von Ionenverschiebungen führen.

Zunächst wurde geprüft, welche Reizintensität erforderlich ist, um Veränderungen des Ruhepotentials herbeizuführen. Zu diesem Zweck wurden die Muskeln konstant über einen Zeitraum von 1o min mit einer Reizfrequenz von 2 Reizen/sec bei einer Reizdauer von 2 msec/Reiz stimuliert, während die Spannung des Reizstromes in drei getrennten Versuchsserien zwischen 5 Volt und 2o Volt variiert wurde. In allen Versuchen mit einer Reizintensität von 5 Volt und 1o Volt wurden die Membranpotentiale direkt nach der Stimulation ermittelt; in den Versuchen mit einer Reizintensität von 2o Volt wurde das Membranpotential zusätzlich eine Stunde nach der Reizung, d. h. direkt vor der nächsten Stimulation bestimmt. Dieser Wert diente als Ausgangswert für die nächste Reizung.

Die direkte elektrische Stimulation der Froschmuskeln mit 5 Volt (I) bzw. 1o Volt (II) führte in keinem der Versuche zu einer signifikanten Senkung des Membranpotentials. Der Zusatz von 5 mM NaCN zur Badflüssigkeit übte weder in Versuchsserie I

(5 Volt Reizintensität) noch in der Serie II (1o Volt) einen Effekt auf das R.P. der stimulierten Muskeln aus (Tab. 3).

Erst unter dem Einfluß von 2o Volt kam es zu einer eindeutigen Senkung der Potentialwerte sowohl des Prüf- als auch des Kontrollmuskels um durchschnittlich 1o mV. Die stimulationsbedingte Senkung des Ruhepotentials war voll reversibel, wie sich aus R.P.-Messungen nach einer einstündigen Ruhephase ergab (Tab. 3 und Abb. 7).

		A_1	R_1	A_2	R_2	A_3	R_3	A_4
I	Kontroll-muskel	86,47 ±1,o8	86,43 ±2,24		85,7o ±1,8o		85,83 ±1,68	
	Prüf-muskel	87,57 ±2,56	88,8o ±2,2o		88,57 ±2,5o		88,93 ±2,9o	
II	Kontroll-muskel	85,8o ±o,86	85,55 ±o,84		85,37 ±1,93		86,1o ±1,83	
	Prüf-muskel	87,62 ±1,36	86,82 ±1,12		87,98 ±1,5o		87,98 ±1,62	
III	Kontroll-muskel	86,4o ±o,72	75,45 ±o,68	85,95 ±o,75	75,62 ±1,94	85,52 ±o,63	78,97 ±3,o9	85,47 ±o,76
	Prüf-muskel	89,27 ±1,54	76,88 ±2,14	88,9o ±o,77	79,93 ±3,43	89,1o ±o,83	76,63 ±1,17	88,8o ±o,76

Tab. 3: Einfluß von 5 mM NaCN (Prüfmuskel) auf das Membranpotential isolierter Skelettmuskeln bei direkter, intervallweiser, elektrischer Stimulation mit 5 Volt (I), 1o Volt (II) bzw. 2o Volt (III). A_1: Ausgangswerte; R_1 - R_3: Meßwerte nach der Stimulation; A_2 - A_4: Meßwerte nach 1-stündiger Ruhephase.

Wie Abb. 7 zeigt, hat NaCN auf diese Senkung des Ruhepotentials ebensowenig Einfluß wie auf ihre Rückbildung im Verlauf der folgenden Stunde.

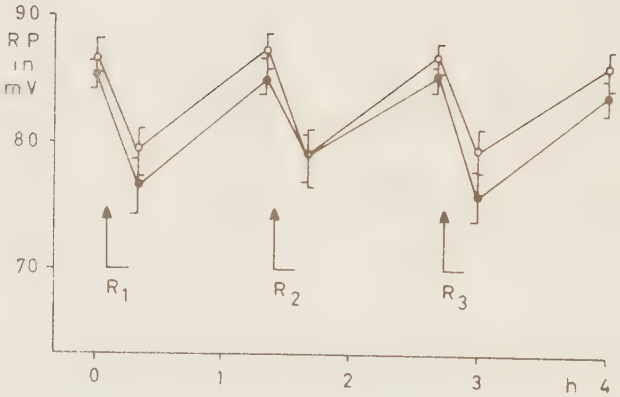

Abb. 7: Einfluß direkter elektrischer Stimulation von lo min Dauer auf das Ruhepotential (R.P.; $\bar{x} \pm 2S\bar{x}$) isolierter Skelettmuskeln. $R_1/R_2/R_3$: Elektrische Stimulation von je lo Minuten. Der Badlösung des Prüfmuskels wurden 5 mM NaCN zugesetzt. Weitere Erklärungen wie zu Abb. 5.

DISKUSSION

Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit zu untersuchen, ob an den von verschiedenen Autoren beschriebenen cyanidbedingten Herzfunktionsstörungen (Wexler 1947; Paulet 1955) neben Verschiebungen der intra- bzw. extrazellulären Elektrolytkonzentrationen (Karzel et al. 1974) Veränderungen der elektrischen Membraneigenschaften beteiligt sind. Als Kenngröße für derartige Membranveränderungen diente das Ruhepotential isolierter Muskelzellen. Nach der auf Bernstein (1902) zurückgehenden und von Hodgkin und Huxley vervollständigten Ionentheorie der Erregung (zusammenfassende Darstellungen s. Hodgkin 1957; Ussing 1960) ist das Ruhepotential erregbarer Zellen als Diffusionspotential an einer selektiv permeablen Membran aufzufassen. Die Höhe des Ruhepotentials wird hauptsächlich durch das Verhältnis der intrazellulären zur extrazellulären K^+-Konzentration bestimmt. Die K^+-Ionen sind im Innern der Muskelfasern in etwa 40mal höherer Konzentration vorhanden als außen; ferner besitzt die begrenzende Membran für K^+-Ionen eine um vieles höhere Permeabilität als für andere Ionen. Die Na^+-Ionen sind im Außenmilieu in etwa 6mal höherer Konzentration vorhanden als im Zellinneren. Die Aufrechterhaltung der Konzentrationsdifferenz und damit des Membranpotentials ist an energieliefernde, letztlich sauerstoffverbrauchende Prozesse gebunden.

In der Literatur finden sich zahlreiche Arbeiten, aus denen hervorgeht, daß bei der Cyanidvergiftung neben anderen zellulären Funktionen auch die Tätigkeit der sog. Ionenpumpen, d. h. der aktive Transport, gehemmt sein kann. So konnte z. B. gezeigt werden, daß Cyanid den aktiven Na^+-Transport an der Froschhaut (Huf et. al. 1957), die aktiven K^+- und Na^+-Bewegungen in Kaltblüternerven (Hodgkin u. Keynes 1954) und den Ionentransport in Ascitestumorzellen hemmt (weitere Lit. s. Ussing 1960).

Bei einigen Wirbeltierarten scheinen die Vorgänge des aktiven Transports durch Cyanid dagegen nur in geringem Ausmaß oder gar nicht beeinträchtigt zu werden. So konnte Banaschak (1959) an Hühnererythrocyten in vitro keinen Einfluß von KCN auf den Kaliumverlust und die Natriumaufnahme beobachten, obwohl im Gehalt an energiereichen Phosphaten beträchtliche Verschiebungen auftraten. Auch bei Froschskelettmuskeln scheint der Ionentransport relativ unempfindlich gegen Cyanidwirkungen zu sein. Conway und Mullaney (1957) konnten zwar nachweisen, daß der Na^+-Rücktransport aus Na^+-beladenen Froschmuskeln durch Cyanid (2 - 5 mM) gehemmt wird, daß dieser CN-Effekt jedoch weitgehend vom energetischen Zustand der Zellen abhängig ist. Andere Untersucher sahen nach Ussing (1960) ebenfalls nur geringfügige Effekte von CN auf den aktiven Ionentransport in Froschmuskeln. Auch an Muskeln einer anderen Kaltblüterart (Lamellibranchiata) konnten Gillis und Blenk (1964) keinen Einfluß von KCN auf die Kaliumaufnahme und Natriumabgabe feststellen.

Im Gegensatz zu den an verschiedenen Zellen bzw. Organen gefundenen Hemmeffekten von Cyaniden auf den aktiven Ionentransport lassen die in der Literatur niedergelegten Befunde über den Einfluß von Cyaniden auf die elektrischen Membranvorgänge keine eindeutige Tendenz erkennen. So berichten Ling und Gerard (1949) über einen langsamen Ruhepotentialabfall cyanidbehandelter Froschmuskelfasern. Schoepfle und Bloom (1959) sowie Schoepfle (1963) konnten an Froschnervenfasern keine Ruhepotentialveränderungen, wohl aber eine Verkleinerung der Aktionspotentialamplituden nachweisen. Macfarlane (1958) sowie Fleckenstein (1969) erwähnen eine Verkürzung des Aktionspotentials des Myocards nach Behandlung mit Cyanid. Nach Hodgkin und Keynes (1954) waren Aktions- und Ruhepotential des Riesenaxons des Tintenfisches unter Cyanid geringfügig vermindert. Auch Straub (1956) fand an markhaltigen Nervenfasern des Frosches nach Cyanidbehandlung nur eine geringe Ruhepotential-

änderung, während an Riesennervenzellen von Kröten keine cyanidbedingten Ruhepotentialveränderungen erkennbar waren (Shanes 1958).

Die in den eigenen Versuchen erzielten Ergebnisse deuten darauf hin, daß NaCN bis in einen relativ hohen Konzentrationsbereich (15 mM) hinein keinen signifikanten Einfluß auf das Membranruhepotential von Froschskelettmuskeln ausübt. Sofern in der Literatur anderslautende Befunde beschrieben sind (z. B. Ling und Gerard 1949), dürfte dies mit einem energetisch ungünstigen Zustand der Versuchsobjekte zu erklären sein. Unter derartigen Verhältnissen kann es offenbar auch bei Froschskelettmuskeln zu cyanidbedingten Veränderungen der intracellulären Elektrolytkonzentrationen kommen (vgl. Conway 1957), die ihrerseits Ruhepotentialveränderungen nach sich ziehen können. Weiterhin können bei Versuchen mit Cyanid artefiziell bedingte Meßfehler Ruhepotentialveränderungen vortäuschen. Denn wenn die bei Ruhepotentialmessungen in vitro gebräuchliche Silber-Silberchlorid-Badelektrode nicht über eine Ringer-Agar-Brücke mit der cyanidhaltigen Badlösung verbunden ist, sondern direkten Kontakt mit derselben hat, kann es aufgrund von cyanidbedingten Veränderungen des Ladungszustandes dieser Elektrode zu Fehlmessungen kommen.

Um die Bedingungen bei der Ruhepotentialmessung in vitro möglichst weitgehend an die bei der CN-Vergiftung in vivo beobachteten Elektrolytverhältnisse anzugleichen, wurde in einer separaten Versuchsreihe geprüft, ob sich bei einer erhöhten K^+-Außenkonzentration Einwirkungen von CN auf das Membranpotential nachweisen lassen. Zu diesem Zweck wurde die K^+-Konzentration im Außenmilieu auf das Doppelte der Norm erhöht (von 2,68 auf 5,36 mM). Wie aufgrund der Ionentheorie zu erwarten und wie in der Literatur wiederholt beschrieben (Ling u. Gerard 195o; Hodgkin 1951; Macfarlane 1952; Adrian 1956; Matsumura und Yanai 1957; Karzel 1964) erfolgte daraufhin ein

Abfall des Ruhepotentials um durchschnittlich 15 mV. NaCN in Konzentrationen bis zu 2o mM ließ auch unter diesen Bedingungen keinerlei Einfluß auf das Ruhepotential erkennen.

Eine weitere Modifikation der Versuchsbedingungen, die ebenfalls einer Angleichung an die Verhältnisse in vivo dienen sollte, bestand darin, daß Muskeln für eine umschriebene Zeit bei Gegenwart von Cyanid durch elektrische Stimulation zu Kontraktionen gezwungen wurden. Bei einem Teil der Versuche waren die Reizparameter so gewählt, daß es zu einer reversiblen Senkung des Membranpotentials um etwa lo mV kam, ein Effekt, der in der Literatur niedergelegten Beobachtungen entspricht (Hodgkin u. Horowicz 1959; Karzel 1964). Doch auch unter diesen Bedingungen zeigte sich während bzw. unmittelbar nach der Stimulation keinerlei Einfluß von Cyanid auf das Ruhepotential. Ebenso war bei Muskeln, bei denen es zu einer stimulationsbedingten Ruhepotentialsenkung gekommen war, kein CN-Effekt auf die anschließende Erholungsphase erkennbar. Diese am Skelettmuskel erhobenen Befunde finden eine gewisse Parallele in Beobachtungen von Hodgkin (1954), der am Tintenfischaxon unter Cyanideinwirkung weder einen Verlust der Erregbarkeit noch sonstige Veränderungen der elektrischen Membraneigenschaften fand.

In den vorliegenden Untersuchungen konnten somit auch bei verschiedenen Abwandlungen der Versuchsbedingungen keinerlei Einwirkungen von Cyanid auf das Ruhepotential von Skelettmuskelzellen nachgewiesen werden. Daraus kann gefolgert werden, daß Cyanid offenbar neben den an verschiedenen Zellen bzw. Organen beobachteten Verschiebungen der Elektrolytkonzentrationsgradienten keinen weiteren Effekt auf die Zellmembran ausübt, der als Membranschädigung interpretiert und zur Erklärung der herztoxischen Cyanidwirkungen herangezogen werden könnte. In gleichem Sinne

sprechen auch Versuche von Tauberger et al. (1974) an Katzen, bei denen die Serumaktivitäten zellspezifischer Enzyme als Kenngrößen für eventuelle cyanidbedingte Membranschädigungen dienten. Auch der Befund von Karzel et al. (1974), nach dem bei cyanidvergifteten, narkotisierten Katzen nur an der tätigen Herzmuskulatur, nicht dagegen an der ruhenden Skelettmuskulatur Veränderungen der intracellulären Elektrolytkonzentrationen nachweisbar waren, läßt nur auf eine Hemmung aktiver Transportvorgänge schließen, macht eine zusätzliche Membranschädigung dagegen unwahrscheinlich.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob an den bei der Cyanidvergiftung auftretenden Herzfunktionsstörungen Veränderungen der elektrischen Membraneigenschaften beteiligt sein könnten. Als Kenngröße für elektrische Membranfunktionen diente das mit intracellulären Mikroelektroden gemessene Ruhepotential isolierter Froschmuskelzellen.

Das mittlere Ruhepotential betrug unter physiologischen Bedingungen 85,4 mV, zeigte eine relativ gute Übereinstimmung zwischen zusammengehörigen Paarlingen und blieb während der Versuchszeit von maximal drei Stunden weitgehend konstant.

NaCN im Konzentrationsbereich von 1 - 15 mM bewirkte bei einer Einwirkungszeit bis zu zweieinhalb Stunden im Vergleich zu den zugehörigen Kontrollen keine signifikanten Veränderungen des Membranruhepotentials.

Bei erhöhter K^+-Außenkonzentration, wie sie bei CN-Vergiftung in vivo auftritt, kam es erwartungsgemäß zu einem Abfall des Ruhepotentials um durchschnittlich 15 mV, der nach Wiederherstellung der physiologischen Konzentrationsverhältnisse voll reversibel war. Bei Applikation von Cyanid unter diesen Versuchsbedingungen hatte der Prüfstoff in Konzentrationen bis zu

lo mM weder einen Einfluß auf den Potentialabfall noch auf den Wiederanstieg des Potentials in der Erholungsphase.

Bei Muskeln, die durch elektrische Stimulation funktionell belastet wurden (Reizparameter: 5 - 2o V, 2/sec, 2 msec; Einwirkungszeit: lo min) ließ NaCN in einer Konzentration von 5 mM ebenfalls keinerlei Wirkung auf das Ruhepotential erkennen.

Aus den Befunden wird gefolgert, daß Cyanide offenbar keinen direkten Einfluß auf die elektrischen Membraneigenschaften von Kaltblüterskelettmuskeln ausüben. Es ergaben sich somit keine Anhaltspunkte dafür, daß an den Herzfunktionsstörungen bei der Cyanidvergiftung in vivo außer den in der Literatur beschriebenen Veränderungen der Elektrolytkonzentrationsgradienten weitere Veränderungen der Membranfunktionen beteiligt sind.

Herrn Professor Dr. med. K. Karzel danke ich für die Überlassung des Themas, besonders herzlich aber für die Anleitung und Mitarbeit bei der Durchführung und der Fertigstellung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. H. Stoeckel danke ich herzlich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Adrian, R.H.: The effect of internal and external potassium concentration on the membrane potential of frog muscle. J. Physiol. (Lond.) 133, 631-658 (1956).

Banaschak, H.: Über den aktiven Kationentransport der Hühnererythrozyten bei niederen Temperaturen. Acta biol. med. german. 2, 278-283 (1959).

Büchner, F.: Die Veränderungen der Ultrastruktur der Herzmuskelzelle bei Störungen der Aerobiose. Ärztl. Forsch. 13, I, 3o7-314 (1959).

Conway, E.J.: Nature and significance of concentration relations of potassium and sodium ions in skeletal muscle. Physiol. Rev. 37, 84-132 (1957).

Desmedt, J.E.: Elektrical activity and intracellular sodium concentration in frog muscle. J. Physiol. (Lond.) 121, 191-2o5 (1953).

Fleckenstein, A.: Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955.

Gillis, J.M. and C. Blenk: Action of metabolic inhibitors on the Na and K levels in lamellibranch muscles. Arch. Intern. Physiol. Biochim. 72 (2) 349-35o (1964).

Heymans, C. et al.: Au sujet de mechanisme de la bradycardie provoqués par la nicotine, la boteline, le cyanide, le sulfine de sodium, les nitrites et la morphine, et la bradycardie asphyxique. Arch. Intern. Pharmacodyn. 41, 261 (1931).

Hirano, A. et al.: Experimental cyanide encephalopathy: electron microscopic observations of early lessons in white matter. J. Neuropath. exp. Neurol. 26,

2oo-213 (1967).

Hodgkin, A.L.: The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. Biol. Rev. 26, 339-4o9 (1951).

Hodgkin, A.L.: Ionic movements and electrical activity in giant nerve fibres. Proc. Roy. Soc. 148, 1-37 (1957).

Hodgkin, A.L. and R.D. Keynes: Active transport of actions in giant axons from Sepia and Loligo. J. Physiol. (Lond.) 128, 28-6o (1954).

Hodgkin, A.L. and P. Horowicz: Movements of Na and K in single muscle fibres. J. Physiol. (Lond.) 145, 4o5-432 (1959).

Huf, E.G. et al.: Effects of metabolic inhibitors and drugs on ion transport and oxygen consumption in isolated frog skin. Gen. Physiol. 41, 397-417 (1957).

Karzel, K.: Der Einfluß von Medikamenten auf biochemische und biophysikalische Funktionen der Zellmembran. Habilitationsschrift, 38-39 (Bonn 1964).

Karzel, K. and G. Tauberger: Role of electrolyte metabolism in cardiac disorders caused by metabolic inhibitors. Symposium on drugs and metabolism of myocardium and striated muscle. Nancy, 1969.

Karzel, K. et al.: Elektrolytgehalt des Blutes sowie der Herz- und Skelettmuskulatur bei der akuten experimentellen Cyanidvergiftung. Arch. Int. Pharmacodyn. 2o9, 2 (1974).

Klimmer, O.R.: Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel. Abriß einer Toxikologie und Therapie von Vergiftungen. 2. Auflage, 151-152 (Hundt-Verlag, Hattingen 1971).

Leuthardt, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie, 228 Walter-de-Gruyter-Verlag Berlin (1963).

Ling, G. and R.W. Gerard: The normal membrane potential of frog sartorius fibres. J. Cellul. Comp. Physiol. 34, 383-396 (1949).

Ling, G. and R.W. Gerard: External potassium and the membrane potential of single muscle fibres. Nature 165, 113 (195o).

Macfarlane, W.V.: Intracellular records of repetitive activity at the end-plate of skeletal muscle fibres. J. Physiol. 11, 42 (1952).

Macfarlane, W.V. and J.D. Meares: Chemical modification of intracellular recorded after-potentials of frog skeletal muscle. J. Physiol. Lond. 142, 78-96 (1958).

Matsumara, M. and A. Yanai: The effects of drugs on the membrane activities of the toad sartorius muscle. Jap. J. of Pharmacol. Vol. 7, 29 (1957).

Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. 4. Auflage, p. 277 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964).

Nastuk, W.L. and A.L. Hodgkin: The electrical activity of single muscle fibres. J. Cellul. Comp. Physiol. 35, 39-74 (195o).

Paulet, G.: De l'importance relative de la défaillance respiratoire et de la défaillance cardiaque dans l'action letale des cyanures. Arch. Internat. de physiol. Biochem. 63, 328 (1955).

Schoepfle, G.M.: Effects of cyanice of different concentrations on single nerve fibres. Amer. J. Physiol. 2o4, 77-8o (1963).

Schoepfle, G.M. and F.E. Bloom: Effects of cyanide and dinitrophenol on membrane properties of single nerve fibres. Amer. J. Physiol. 197, 1131-1135 (1959).

Shanes, A.M.: Electrochemical aspects of physiological and pharmacological action in excitable cells. Pharm. Rev. 1o, 182 (1958).

Straub, R.: Die Wirkung von Veratridin und Ionen auf das Ruhepotential markhaltiger Nervenfasern des Frosches. Helvet. physiol. acta 14, 1-28 (1956).

Teleky, L.: Gewerbliche Vergiftungen. p. 211 (Springer Verlag, Berlin, 1955).

Tauberger, G.: Die zentralnervösen vagus- und sympathicuserregenden Wirkungen von Cyanid und ihre Bedeutung für den Kreislauf. Arch. internat. Pharmacodyn. 188, 61-66 (197o).

Tauberger, G. und K. Karzel: Über die Bedeutung der extrazellulären K^+-Konzentration für die Cyanidwirkung am Herzen und an der quergestreiften Muskulatur. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 259, 218 (1968).

Tauberger, G. et al.: Versuche zur Cyanidentgiftung mit Blut-Austauschtransfusionen. Arch. Toxicol. 32, 189-197 (1974).

Ussing, H.H.: The alkali metal ions in isolated systems and tissues. Eichler, O. und Farah, H., Hb. d. Exper. Pharmakol., Bd. 13 pp 1-195 (Springer Verlag, Berlin, 196o).

Wexler, J. et al.: The effect of cyanide on the electrocardiogram of man. Amer. Heart J. 34, 163-173 (1947).

Wirth, W. et al.: Toxikologie Fibel, pp. 143-147 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967).

Wurmbach, H.: Lehrbuch der Zoologie, Bd. I, p. 125 (Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 197o).

L E B E N S L A U F

Am 11. 8. 1946 wurde ich als zweites Kind der Eheleute Kurt Sauter und Anna Sauter, geb. Barkam, in Lichtenau/Westfalen geboren. Von Ostern 1953 bis Juni 1956 besuchte ich die Volksschule in Blankenrode; von Juni 1956 bis Ostern 1957 ging ich zur Volksschule in Büren. Nach Abschluß des vierten Volksschuljahres war ich von Ostern 1957 bis 1966 Schülerin des Bürener neusprachlichen Mädchengymnasiums. Am 1. 3. 1966 bestand ich das Abitur und begann anschließend in Bonn an der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Biologie zu studieren. Ende Juli 1966 bestand ich die Fakultätswechselprüfung für das Medizinstudium, am 3o. 9. 1969 das Physikum und am 7. 5. 1973 das Staatsexamen. Nach Beendigung meiner Medizinalassistentenzeit, die ich in der Inneren Klinik bzw. der Neurochirurgischen Klinik der Universität Bonn ableistete, erhielt ich am 15. 8. 1974 meine Approbationsurkunde und arbeite seit diesem Zeitpunkt als Assistentin im Institut für Anästhesiologie der Universität Bonn.

Herstellung: Druck und Verlag Ing. H. O. Hövelborn 5216 Niederkassel-Mondorf, Provinzialstraße 25
Telefon Bonn 46 27 13
Archiv-Nr.: 127505